

OBTENTION DE LA LACTONE DE PRELOG-DJERASSI ET D'AUTRES δ -LACTONES
PAR ADDITION DU PENTENYLTRIMETHYLSILANE SUR DES DERIVES DE
L'ANHYDRIDE GLUTARIQUE

par Christiane SANTELLI-ROUVIER

(Laboratoire Associé au CNRS n° 109, Centre de St-Jérôme, Rue Poincaré,
13397 MARSEILLE Cedex 13 - France)

Summary : Addition of *trans*-3-trimethylsilyl-pent-2-ene to derivatives of glutaric anhydride and *meso*-2,4-dimethylglutaric anhydride leads to precursors of the PRELOG-DJERASSI lactone and related δ -lactones.

Au cours de ces dernières années, les allylsilanes ont fréquemment été utilisés pour introduire un motif allylique dans une molécule (1).

Plusieurs problèmes de stéréochimie découlent de l'addition des allylsilanes diversement substitués sur un dérivé carbonylé, ce sont :

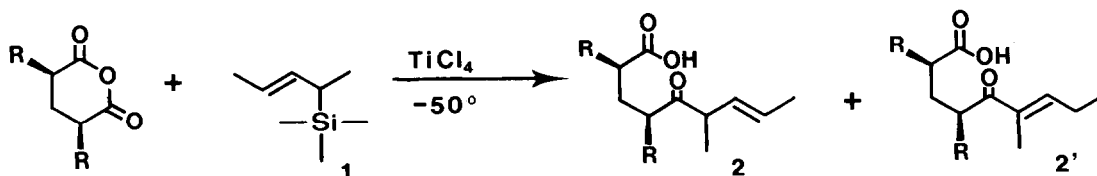
- * la régiosélectivité (transposition allylique)
- * la géométrie de la double liaison
- * la stéréosélectivité (érythro-thréo) lors de la formation d'un alcool homoallylique.

Si le problème de la régiosélectivité est bien résolu : on observe toujours la transposition allylique (1a), il n'en est pas de même pour la géométrie de la double liaison et la stéréosélectivité (1b-1d).

Nous présentons ici une contribution à l'étude de ces deux aspects appliquée à la synthèse de la lactone de PRELOG-DJERASSI (2) et de lactones de structure similaire. Nous avons condensé le *trans*-triméthylsilyl-3 pentène-2 **1**, obtenu par condensation du chlorure de pentène-2 yl-3 magnésium sur le chlorotriméthylsilane, sur des composés carbonylés dérivés de l'anhydride glutarique et de l'anhydride *méso*-diméthyl-2,4 glutarique.

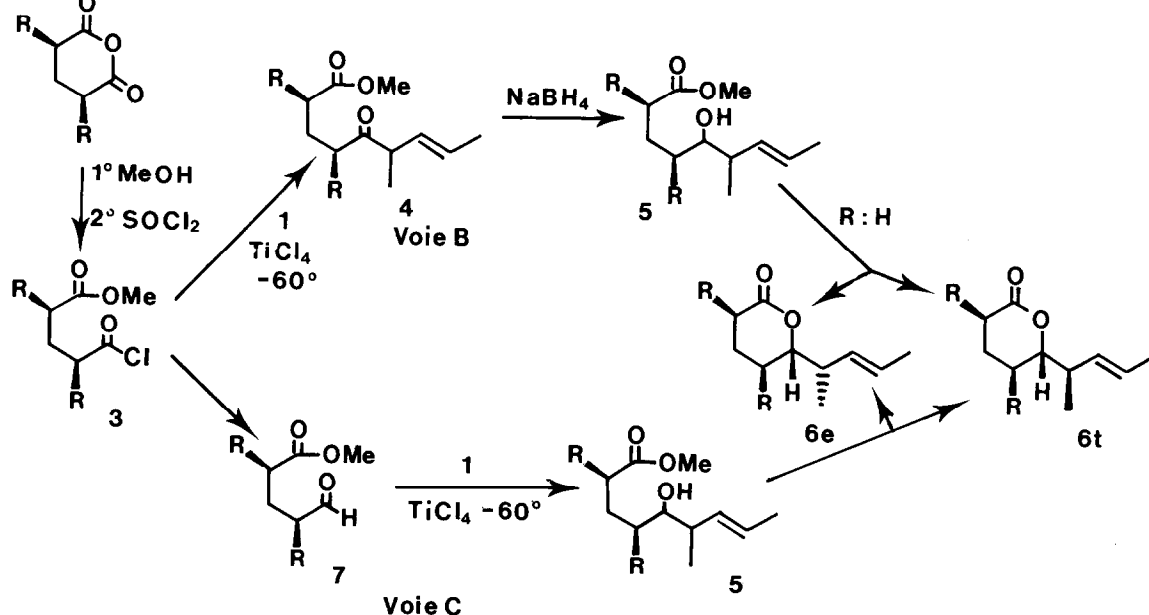
A - Condensation du silane **1** avec les anhydrides glutarique et *méso*-diméthylglutarique :

L'acide **2**, dont la double liaison est essentiellement *trans* est obtenu souillé en proportions variables par l'isomère conjugué **2'**
(R = H ou CH₃, rendement global 75 %) (3) :



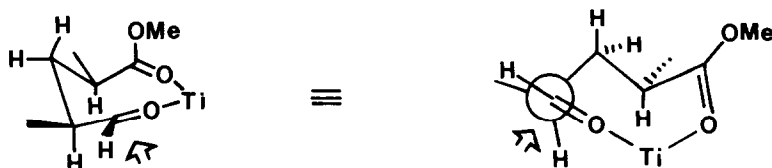
B - Condensation du silane 1 sur le chlorure de l'hémiester de l'acide glutarique ou méso-diméthyl-2,4 glutarique (voie B) :

Nous avons effectué la condensation du silane **1** sur les dérivés **3** évitant ainsi la formation de **2'** facilitée par la présence de la fonction acide. Le céto-ester **4** est réduit par NaBH_4 en ester-alcool **5** qui, lors des traitements de purification (distillation ou chromatographie sur silice (éther-pentane, 5/95)) est transformé en lactone **6** (un résultat analogue est obtenu en traitant l'alcool **5** selon (4)). La lactone **6** est un mélange d'isomères thréo **6t** 65% et érythro **6e** 35% ($\text{R} = \text{H}$, rendement global de la séquence 72%) :

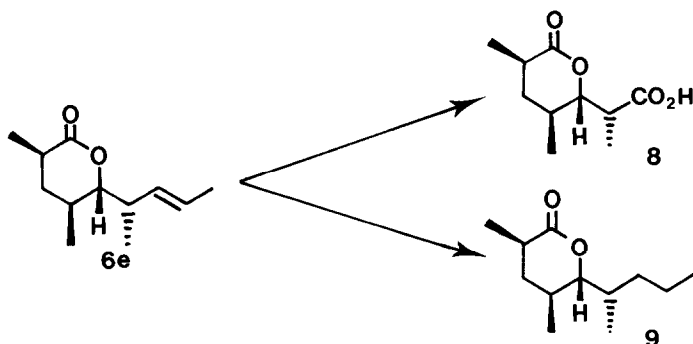


C - Condensation du silane 1 sur l'aldéhyde-ester 7 (voie C) :

L'aldéhyde-ester **7** obtenu par réduction de l'hémiester **3** (5) est condensé sur le silane **1** (6). L'alcool **5** est cyclisé en lactone **6**, l'isomère érythro **6e** est nettement majoritaire ($> 90\%$) en accord avec les résultats de KUMADA (6), la double liaison conserve la stéréochimie trans (rdt global 80%). L'absence des composés érythro Cram et thréo Cram que nous n'avons pu mettre en évidence peut se justifier par la formation d'un intermédiaire cyclique à 8 atomes analogue à celui proposé par YAMAMOTO (11) qui n'autorise l'attaque que sur une seule face du carbonyle .



La lactone **6e** est transformée par oxydation (NaIO_4 , KMnO_4 (7)) ou ozonation en lactone de PRELOG-DJERASSI **8** (2) et par réduction (Pd/C , EtOH) en lactone **9** dérivée de l'invictolide (8).



D - Conclusion :

Nos résultats sont complémentaires de ceux obtenus par condensation sur des aldéhydes d'un énolate de lithium (4)(9), d'un énolate de bore (10), ils présentent l'avantage d'utiliser un allylsilane, réactif plus accessible que le crotyl-n-butylétain (11), le crotylborane (2d), le crotylchrome (12) et le crotylzirconium (13).

On note en particulier que la voie B conduit à un mélange de diastéréoisomères où le thréo prédomine (**6t/6e** : 65/35, R=H) tandis que la voie C permet d'isoler l'érythro avec une très grande sélectivité (**6e/6t**: 90/10, R=H, CH_3).

Données spectroscopiques des produits obtenus (14) :

- 1** : RMN ^1H (CCl_4) : 0,97 (d. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,62 (d. $J=5,0$ Hz, 3H); 1,5 (m. 1H); 5,3 (m. 1H). ^{13}C (CDCl_3) : -2,86 (CH_2Si); 14,53 (CH_3); 18,79 (CH_3); 26,95 (CH); 121,34 (C=); 134,59 (C=).
- 2** (R=H) : RMN ^1H (CCl_4) : 1,07 (d. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,7 (d. élargi, 3H); 5,4 (m. 2H). Masse : 166 (3), 115 (23), 109 (12), 97 (100), 87 (19), 69 (44), 55 (28), 45(24), 44(31), 43 (36), 41 (96), 39 (24).
- 2'** (R=H) : RMN ^1H (CCl_4) : 1,06 (t. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,76 (s. élargi, 3H); 6,61 (t. élargi $J=7,0$ Hz, 1H).
- 2** (R= CH_3) : RMN ^1H (CCl_4) : 1,11 (m. 9H); 1,67 (d. élargi, $J=6,6$ Hz, 3H); 2,5 (m. 1H); 3,3 (m. 1H); 5,45 (m. 2H).
- 2'** (R= CH_3) : RMN ^1H (CDCl_3) : 1,2 (m. 9H); 1,8 (s. élargi, 3H); 2,0 à 2,8 (m. 3H); 6,7 (m. 1H). Masse : 212 (2), 143 (3), 97 (100), 69 (72), 41 (51).
- 4** (R=H) : RMN ^1H (CDCl_3) : 1,13 (d. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,68 (m. 3H); 1,86 (quint. $J=7,0$ Hz, 2H); 2,31 (t. $J=7,0$ Hz, 2H); 2,5 (m. 2H); 3,13 (m. 1H); 3,65 (s. 3H); 5,34 (d.d. $J=16$ Hz et $J=8,8$ Hz, 1H); 5,57 (q.d. $J=6,0$ Hz et $J=16$ Hz, 1H).
- 4** (R= CH_3) : RMN ^1H (CCl_4) : 1,0 (m. 9H); 1,7 (d. élargi $J=6,6$ Hz, 3H); 2,0 à 2,8 (m. 3H); 3,2 (m. 1H); 3,57 (s. 3H); 5,33 (m. 2H).
- 5** (R= CH_3) : RMN ^1H (CCl_4) : 0,85 (d. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,02 (d. $J=7,0$ Hz, 3H); 1,15 (d. $J=7,0$ Hz, 3H) (de 0,8 à 1,3 : 10H); 1,65 (d. élargi, $J=6,0$ Hz, 3H); 3,1 (d.d. $J=7,2$ Hz et $J=2,8$ Hz, 1H); 3,63 (s. 3H); 5,28 (m. 2H).

- 6e** (R= H) : RMN ^1H (CDCl_3) : 1,06 (d. J=6,8 Hz, 3H); 1,64 (d. élargi J= 6,0 Hz, 3H) (de 1,41 à 1,99 :7H); 2,27 à 2,59 (m. 3H); 4,03 (d.d.d. J=10,8 Hz, J=6,8 Hz, J=2,8 Hz, 1H); 5,28 (d.d.q. J=15,2 Hz, J=7,6 Hz, J=1,4 Hz, 1H); 5,46 (d.q.d. J=15,2 Hz, J=6,0 Hz, J=0,8 Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) : 16,16 (CH_3); 18,04 (CH_3); 18,48 (CH_2); 25,36 (CH_2); 29,58 (CH_2); 41,97 (CH) ; 84,03 (CH); 126,59 (CH); 131,67 (CH); 172,02 (CO).
- 6t** (R= H) : RMN ^1H (CDCl_3) : 1,05 (d. J=6,8 Hz, 3H); 4,17 (d.d.d. J=11 Hz, J=6,0 Hz, J=2,8 Hz, 1H).
- 6e** (R= CH_2) : RMN ^1H (CDCl_3) : 0,98 (d. J=7,2 Hz, 3H); 1,0 (d. J=7,2 Hz, 3H); 1,28 (d. J=7,2 Hz, 3H); 1,34 à 1,47 (m. 1H); 1,68 (d. J=6,7 Hz, 3H); 1,82 à 2,0 (m. 2H); 2,35 à 2,70 (m. 2H); 3,96 (d.d. J= 10,0 Hz, J=2,4 Hz, 1H); 5,20 (d.d. q. J=15,3 Hz, J=8,7 Hz, J=1,6 Hz, 1H); 5,57 (d.q. J=15,3 Hz, J=7,2 Hz, 1H).
- 9** (R= H) : RMN ^1H (CDCl_3) : 0,9 (d. J=6,8 Hz, 3H); 0,95 (t. J=7,0 Hz, 3H); 1,0 à 2,0 (m. 9H); 2,3 à 2,7 (m. 2H); 4,18 (d.d.d. J=11,4 Hz, 4,5 Hz, 2,9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,24 (CH_3), 14,38 (CH_3), 18,82 (CH_2), 20,29 (CH_2), 24,81 (CH_2), 29,62 (CH_2), 34,45 (CH_2), 37,34 (CH), 84,09 (CH), 172,09 (CO)

Références et Notes:

- 1a E.W. COLVIN, *Chem. Soc. Rev.*, 1978, 7, 15.
 b T.H. CHAN et I. FLEMING, *Synthesis*, 1979, 761.
 c H. SAKURAI, *Pure and Appl. Chem.*, 1982, 54, 1.
 d I. FLEMING et N.K. TERRETT, *ibid.*, 1983, 55, 1707.
- 2a R.H. SCHLESSINGER et M.A. POSS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 357.
 b S. DANISHEVSKY, J.K. KERWIN et S. KOBAYASHI, *ibid.*, 1982, 104, 358.
 c M. WOVKULICH et M.R. USKOKOVIĆ, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1600 et ref. citées.
 d R.W. HOFFMANN, H.J. ZEISS, W. LADNER et S. TABCHE, *Chem. Ber.*, 1982, 115, 2357.
- 3 A un mélange de 10mmoles d'anhydride glutarique dans 20ml de CH_2Cl_2 anhydre et 10mmoles de TiCl_4 est ajouté à -50°C , 1,2 équiv. de silane 1. La réaction est suivie par c.c.m.
- 4 C.H. HEATHCOCK, C.T. BUSE, W.A. KLESCHICK, M.C. PIRRUNG, J.E. SOHN et J. LAMPE, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1066.
 5 T.N. SORELL et P.S. PEARLMAN, *ibid.*, 1980, 45, 3449.
 6 T. HAYASHI, K. KABETA, I. HAMACHI et M. KUMADA, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2865.
 7 D. SEEBACH et L. WIDLER, *Helv. Chim. Acta*, 1982, 65, 1972.
 8 J.R. ROCCA, J.H. TUMLINSON, B.M. GLANCEY, C.S. LOGFREN, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 1889.
- 9a C.T. BUSE et C.H. HEATHCOCK, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8109.
 b S. MASAMUNE, S.A. ALI, D.L. SNITMAN et D.S. GARVEY, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, 19, 557.
- 10 S. MASAMUNE, M. HIRAMA, S. MORI, S.A. ALI et D.S. GARVEY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1568.
 11 K. MARUYAMA, Y. ISHIHARA, Y. YAMAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4235.
 12 C.T. BUSE et C.H. HEATHCOCK, *ibid.*, 1978, 1685.
 13 Y. YAMAMOTO, K. MARUYAMA, *ibid.*, 1981, 22, 2895.
 14 RMN à 60 MHz (Varian EM 360) ou 200MHz (Varian XL200), δ en ppm/TMS; Masse à 70 eV, m/e (intensité relative/pic de base).